

科学研究費助成事業（科学研究費補助金）研究成果報告書

平成 24 年 5 月 21 日現在

機関番号：11501

研究種目：若手研究(B)

研究期間：2010～2011

課題番号：22790683

研究課題名（和文）

心房細動・心筋焼灼術の心臓交感神経機能の評価とテラーメード治療への応用

研究課題名（英文）

Cardiac sympathetic nervous function in patients with atrial fibrillation

研究代表者

有本 貴範 (ARIMOTO TAKANORI)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：80400547

研究成果の概要（和文）：

心臓交感神経は、MIBG シンチを用いて評価した。心臓交感神経機能は、洞調律群と比較して心房細動群で亢進しており、発作性心房細動よりも持続性心房細動で亢進が著明であった。1) 心房細動では心臓交感神経機能が亢進していること、2) 疾患の進行と共に心臓交感神経機能が亢進することが示唆された。さらに、心臓交感神経機能が亢進している例では、アブレーション後の心房細動再発のリスクが高いことも示すことができた。

研究成果の概要（英文）：

The ^{123}I -MIBG scintigraphy demonstrated an enhanced adrenergic nervous function (high washout rate) and decreased adrenergic nervous distribution (low heart to mediastinum ratios) in patients with both paroxysmal and persistent AF. Only the ^{123}I -MIBG washout rate was a multivariate predictor of an AF recurrence (hazard ratio: 1.6, 95% confidence interval: 1.004-1.125, $P = 0.037$).

交付決定額

(金額単位：円)

	直接経費	間接経費	合計
2010 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
2011 年度	1,500,000	450,000	1,950,000
年度			
年度			
年度			
総計	3,000,000	900,000	3,900,000

研究分野：医歯薬学

科研費の分科・細目：内科系臨床医学・循環器内科学

キーワード：心房細動、心筋焼灼術、心臓交感神経

1. 研究開始当初の背景

心房細動は、最も頻度の多い不整脈で、動悸症状や血栓塞栓症の合併が問題である。これまで心房細動は、主に薬剤で治療されてきたが、心筋焼灼術（肺静脈隔離術）が報告されてから、急速な広がりや発展を遂げている。

心房細動は、過剰な心房筋興奮から始まることが多い。その過剰興奮の大部分は、(1) 左心房から肺静脈内に侵入している心房筋、(2) 肺静脈周辺の心房筋から発生する。基礎研究で、過剰な心房筋興奮に、交感神経・副交感神経が関与していることが報告されており、

大規模な臨床研究でも、心房細動と自律神経の関連が確認された。またβ遮断薬の使用の際に、ガイドラインが遵守されていない問題点が指摘された。

心房細動に対する心筋焼灼術は、肺静脈周囲の心房筋を焼灼することで、過剰興奮が、心房全体に伝播しないように、電気興奮を遮断する方法である。一般的に、肺静脈隔離術と呼ばれており、最新のガイドラインでも適応が拡大されている。また、左心房-肺静脈周辺には、心臓迷走神経節が密に分布することが報告されている。心筋焼灼術により、肺静脈周囲に分布している心臓迷走神経節も合わせて影響を受ける（除神経）。除神経されると、心筋焼灼術の成功率が高いことが示唆されている。一方、心臓交感神経機能を直接的に画像評価・定量評価する方法として「¹²³I-MIBG」を用いた心臓 MIBG シンチグラムがある。MIBG シンチは、心不全の予後評価や、突然死の評価に有用であることが証明されているが、MIBG シンチを用いて、心房細動・心筋焼灼術の心臓交感神経機能を評価・定量した報告は全くない。

研究代表者は、これまで循環器疾患と MIBG シンチの研究を重ねてきた。これらの経験から、MIBG シンチを用いて、心房細動と心臓交感神経機能の関連性を解明し、また心筋焼灼術の評価にも応用できる可能性に着目した。

2. 研究の目的

心臓 MIBG シンチグラムを用いて、心房細動・心筋焼灼術の心臓交感神経機能を定量・可視化する。薬剤や心筋焼灼術を選択する際の、客観的な指標を確立し、臨床応用することを目的とする。

3. 研究の方法

検討 I：心房細動と心臓交感神経機能の関連を明らかにする。

心房細動症例で MIBG シンチを施行する。これまで蓄積した健常例や心不全群のデータと比較する。心房細動が存在するだけで、心臓交感神経機能がどのような影響を受けるかを検討する。心房細動の罹患期間、発作性心房細動と慢性心房細動、発作の形態（日中型、夜間型など）との関連性も明らかにする。

検討 II：心筋焼灼術が、心臓自律神経機能に及ぼす影響を明らかにする。

心筋焼灼術の前後に MIBG シンチを施行する。心筋焼灼術により、心筋障害と心臓迷走神経節障害（除神経）が起きるが、その影響を直接的に画像評価・定量する。

検討 III：心筋焼灼術後の早期再発と薬剤の効果について検討する。

心房細動の心筋焼灼術では、約 30%の症例で、1 週間以内に心房細動が再発する。早期再発の原因として、焼灼による炎症や心臓自律神経の不均衡などが推定されているが、有効な治療法は確立されていない。早期再発例に対して、β遮断薬や抗コリン作用をもつ抗不整脈剤を使用し、これらの薬剤の有効性について検討する。

検討 IV：心臓交感神経機能と慢性期の心房細動の再発との関連を明らかにする。

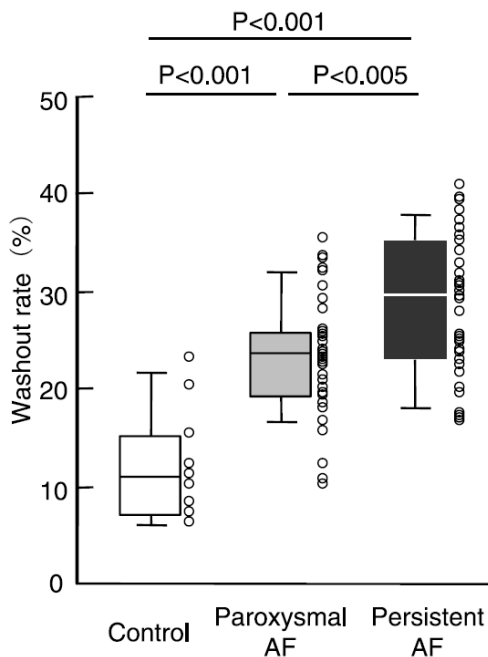
心筋焼灼術後、無投薬で洞調律を維持できる割合は、比較的少なく、再発率（30-40%）が問題になっている。心筋焼灼術を受けた症例は、当院で経過観察をするため、MIBG シンチのデータと、心筋焼灼術の成功・不成功（再発）との関連を明らかにする。術後 6 ヶ月間、洞調律を維持できるとその後も再発が少ないことが知られており、最低 6 ヶ月の経過観察を予定している。

4. 研究成果

検討 I, II, IV をまとめて、雑誌論文①に報告した。

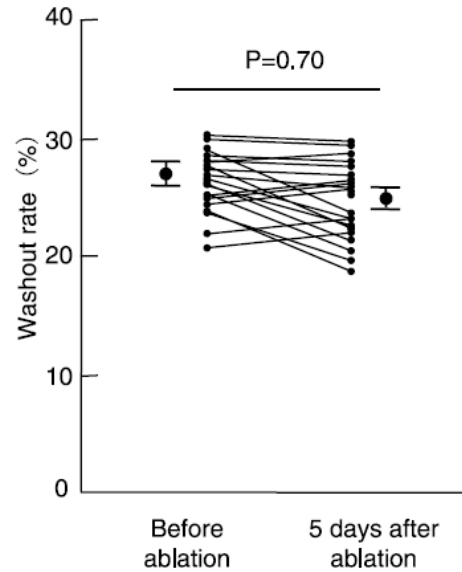
検討 I

心臓MIBGの洗い出し率 (WR) は、洞調律群と比較して、発作性心房細動で亢進していた。持続性心房細動では、さらに亢進が著明だった (下図) 1) 心房細動では心臓交感神経機能が亢進していること、2) 疾患の進行と共に心臓交感神経機能が亢進することが示唆された。本検討では、心機能が低下している症例を含んでおらず、「心房細動そのものが心臓交感神経機能亢進に影響している」ことを初めて示す結果となった。



検討II

心房細動20例において、肺静脈隔離術の前後でMIBGを行った。下図の通り肺静脈隔離術が、心臓自律神経に影響しないことが確認できた。

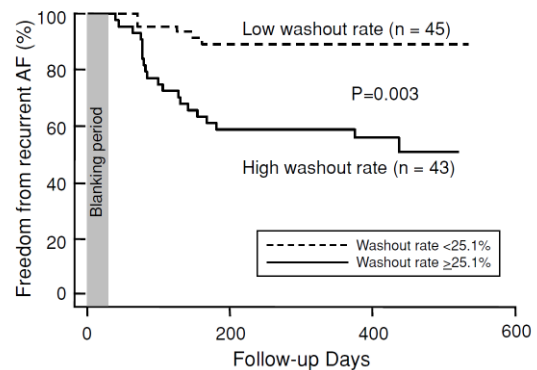


検討III

早期再発群では有意に心臓交感神経機能が亢進していることが確認できた (再発あり vs. なし: $32.7 \pm 5.8\%$ vs. $26.3 \pm 8.1\%$, $P=0.02$)。現在、術後にβ遮断薬を予防投与する群と、プラセボを投与する群で急性期再発、術後管理に差がないか検討を継続している。

検討IV

88例の心房細動症例において心筋焼灼術を行い、最低6か月間経過観察を行った。結果は、次に示す Kaplan-Meier 曲線の通りであるが、MIBGの洗い出し率が亢進している群 (washout rate $\geq 25.1\%$) では、肺静脈隔離術後の心房細動の再発が、有意に多かった。



さらに、多変量解析を行った結果、MIBG 洗出し率 (Washout rate) が 1SD (7.7%) 亢進する共に再発の危険性が 1.6 倍高くなることが判明した。MIBG washout rate は独立した心房細動の再発予測因子であった。

Results of the Multivariate Analysis for Predicting Recurrences of Atrial Fibrillation.

Variables	Hazard Ratio	95% CI of Hazard Ratio	P Value
Washout rate, per SD (7.7%) increase	1.600	1.004-1.125	0.037
Left atrial diameter, per SD (7 mm) increase	1.576	0.996-1.145	0.066
Duration of AF, per 1-month increase	1.005	0.998-1.011	0.145
Age, per 5-year increase	1.078	0.967-1.066	0.549

AF = atrial fibrillation; CI = confidence interval; SD = standard deviation.

その他の検討

研究期間に、心房細動以外にも、さまざまな不整脈の治療に携わっていたため、心房細動データベース以外にも、(1) 発作性上室性頻拍に関するデータベース、(2) 致死性不整脈を有する症例のデータベースを作成した。

(1) に関しては、発作性上室性頻拍に対する心筋焼灼術後、年齢により臨床経過に差異があることを示すことができた (雑誌論文③)

(2) に関しては、入院時に血液検査を行って血液検査結果と不整脈発生との関連性を調べた。心筋傷害マーカーが、将来的な致死性不整脈に関連していることを確認することができた (雑誌論文①)。

5. 主な発表論文等

(研究代表者、研究分担者及び連携研究者には下線)

[雑誌論文] (計 3 件)

- ① Daidoji H, Arimoto T et al. Circulating heart-type fatty acid-binding protein levels predict the occurrence of appropriate shocks and cardiac death in patients with implantable cardioverter-defibrillator. J Card Fail (in press) 査読・有
- ② Arimoto T, Tada H et al. High washout rate of iodine-123- metaiodobenzyl-guanidine imaging predicts the

outcome of catheter ablation of atrial fibrillation. J Cardiovasc Electrophysiol. 2011; 22: 1297-1304. 査読・有
<http://dx.doi.org/10.1111/j.1540-8167.2011.02123.x>.

- ③ Arimoto T et al. Difference of clinical course after catheter ablation of atrioventricular nodal reentrant tachycardia between younger and older patients: atrial vulnerability predicts new onset of atrial fibrillation. Intern Med. 2011; 50: 1649-1655. 査読・有
<http://dx.doi.org/10.2169/internalmedicine.50.5280>

[学会発表] (計 0 件)

6. 研究組織

(1) 研究代表者

有本 貴範 (ARIMOTO TAKANORI)

山形大学・医学部・助教

研究者番号：80400547